

FACULTE DE MEDECINE PARIS - LARIBOISIERE SAINT LOUIS

PARIS VII

Année 1971

N°

103

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

par

THUILLIER-CHOMBARD Françoise

Née le 5 Janvier 1945 à COUR-CHEVERNY (Loir et Cher)

Interne du CHR. BLOIS

Diplômée de Médecine Agricole

Présentée et soutenue publiquement le 16/6/71

PHOSPHURES METALLIQUES ET HYDROGENE PHOSPHORE
ETUDE TOXICOLOGIQUE
A PROPOS D'UNE DEMANDE D'INFORMATION D'UN CENTRE
D'EXPORTATION CEREALIER.

Président : Monsieur le Professeur FOURNIER

PARIS VII

Année 1971

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

par

THUILLIER-CHOMBARD Françoise

Née le 5 Janvier 1945 à COUR-CHEVERNY (Loir et Cher)

Interne du **CHR. BLOIS**

Diplômée de Médecine Agricole

Présentée et soutenue publiquement le 16/6/71

*PHOSPHURES METALLIQUES ET HYDROGENE PHOSPHORE
ETUDE TOXICOLOGIQUE
A PROPOS D'UNE DEMANDE D'INFORMATION D'UN CENTRE
D'EXPORTATION CEREALIER.*

Président : Monsieur le Professeur **FOURNIER**



TABLE DES MATIERES

	Pages
1 - INTRODUCTION	1
2 - GENERALITES	2
3 - RAPPEL CHIMIQUE	4
4 - LA TOXICOLOGIE EXPERIMENTALE	6
4-1 - HISTORIQUE	6
4-1-1 - Le premier problème intéressant est celui de déterminer s'il existe ou non dans l'intoxication par PH ₃ des analogies avec l'intoxication par le Phosphore	7
4-1-2 - L'autre grand problème toxicologique posé par PH ₃ est celui de l'intoxication chronique	7
4-2 - TRAVAUX RECENTS	10
4-2-1 - Travaux de Klimmer	10
4-2-1-1 - Observations de la première série	11
4-2-1-2 - Observations de la deuxième série	12
4-2-1-3 - Observations de la troisième série	13
4-2-1-4 - Observations de la quatrième série	16
4-2-1-5 - Résultats d'ensemble	18
4-2-2 - Autres travaux	26
4-3 - COMPTE RENDU DES EXPERIENCES	28
4-3-1 - Du point de vue clinique	28
4-3-2 - Du point de vue biologique	30
4-3-3 - Du point de vue histologique	30
5 - LES INTOXICATIONS HUMAINES	32
5-1 - CAS D'INTOXICATION SUB-AIGUE	32
5-2 - CAS D'INTOXICATION AIGUE MORTELLE	34
5-3 - CAS D'INTOXICATION AIGUE NON MORTELLE	35
6 - ETUDE D'ENSEMBLE	39
6-1 - CIRCONSTANCES D'INTOXICATION	39
6-2 - SCHEMA TYPE DE L'INTOXICATION AIGUE	41
6-3 - LES AUTRES INTOXICATIONS	42
6-4 - ANATOMO-PATHOLOGIE	43
6-5 - THERAPEUTIQUE	44
7 - PREVENTION	45
7-1 - MOYENS DE DEPISTAGE	45
7-2 - PRECAUTIONS DANS LA MANIPULATION DES PHOSPHURES ET DE PH ₃	47



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550420_0031

	Pages
7-3 - LES PREMIERS SOINS A PRATIQUER	48
7-4 - LEGISLATION	49
8 - CONCLUSION	50
BIBLIOGRAPHIE	52

A la mémoire de mon Grand-Père, pour son exemple et son enseignement

A mes Grand'mères,

A ma Mère, à mon Père

faible hommage de mon amour filial et de ma grande admiration.

A mon époux

A ma fille Catherine

A mon frère

A mes beaux-parents

A mes beaux-frères et belles-sœurs

A tous mes vrais et bons amis

A mon Président de Thèse

Monsieur le Professeur FOURNIER
Médecin des Hôpitaux de Paris
Expert près des Tribunaux
Doyen de la Faculté Lariboisière

Nous voudrions qu'il trouve là l'expression de nos respectueux remerciements pour le suprême honneur qu'il nous fait de présider au moment capital de notre carrière.

A mes Juges - Membres du Jury

-

-

-

-

-

A mes Maîtres du C.H.R. de BLOIS

Mr le Dr LE ROLLAND

Mme le Dr PENOT

Mr le Dr MULLER

Mr le Dr PICARD

Mr le Dr VIGNERON

Mr le Dr ROY

Mr le Dr MARTEVILLE

Mr le Dr DELESSY

Mr le Dr MORIZET

Mr le Dr WRONAT

Mr le Dr CERBELLE

Mrs les Dr BRUN, BERNARD, PIEDON Chirugiens

qui ont su toujours et partout, guider les dernières années de nos études.

A Messieurs les Médecins

Monsieur le Docteur GIRAUD

Médecin Expert près des Tribunaux
Médecin Coordinateur M S A de Loir et Cher
Pour ses conseils éclairés

Qu'il soit remercié pour son aide et sa gentillesse.

Monsieur le Docteur LACROIX

Médecin Expert près des Tribunaux
Médecin-Conseil Chef M S A de Loir et Cher

Nous voudrions qu'il trouve là l'expression de nos respectueux remerciements
pour tout ce qu'il nous a apporté afin de concrétiser notre vie professionnelle.

Monsieur le Professeur DEPARIS

Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux

En témoignage de reconnaissance pour son enseignement.

Monsieur le Professeur GAULTIER

Titulaire de la Chaire de Toxicologie
Directeur du Centre Antipoison de l'Hôpital Fernand Widal.

- 1 -
INTRODUCTION

Parmi les produits toxiques manipulés par l'homme, les Phosphures tiennent une place modeste par le nombre des accidents qu'ils provoquent. Cela est dû au fait que leur emploi de tant que toxique - en particulier en Agriculture - est relativement difficile et que pratiquement seuls des spécialistes avertis les utilisent. D'autre part, dans l'Industrie, ils sont rarement rencontrés à doses suffisantes.

La rareté des accidents observés explique également le nombre restreint des travaux sur ce sujet, la connaissance imparfaite de la Physio-pathologie de l'intoxication et l'absence de traitement autre que symptomatique.

Ce travail a pour objet de faire la synthèse des connaissances actuelles sur l'étude toxicologique des Phosphures Métalliques et de l'Hydrogène Phosphoré.

- 2 - GENERALITES

Les phosphures, très peu toxiques par eux-mêmes, sont très instables. Ils dégagent en se décomposant sous l'action de l'humidité - même minime - de l'Hydrogène Phosphoré : PH_3 , gaz d'une extrême toxicité. C'est pour ce dégagement gazeux de PH_3 que les phosphures et en particulier le Phosphure de Zinc sont utilisés en agriculture comme pesticides, et à ce titre posent un problème de médecine préventive.

On peut également retrouver les Phosphures métalliques :

- à titre d'impureté dans le Carbure de Calcium technique utilisé dans la production de l'Acétylène,
- lors de la manipulation et du transport des Ferrosilicium employés en métallurgie.

L'Hydrogène Phosphoré et les Phosphures métalliques sont extrêmement toxiques pour l'homme, les animaux à sang chaud, certains insectes. Ils sont pratiquement sans effet sur les animaux à sang froid.

La toxicité se manifeste tant par voie pulmonaire (PH_3 gazeux), que digestive ou cutanée (par l'intermédiaire des Phosphures métalliques).

On décrit classiquement trois types d'intoxication : aiguë, sub-aiguë et chronique. Nous verrons plus loin les réserves qu'il y a lieu d'apporter à cette classification à la lumière des travaux modernes, en particulier en ce qui concerne la notion d'intoxication chronique.

Lors d'une intoxication aiguë, l'agression toxique est très brutale; les symptômes essentiels traduisent l'atteinte du Système Nerveux Central, ils s'accompagnent d'accidents digestifs, pulmonaires et cardiaques très dangereux. On note d'abord un malaise général intense où les troubles d'intolérance digestive dominent, mais très rapidement se manifeste le syndrome respiratoire amenant un œdème aigu du poumon avec défaillance cardio-vasculaire. Les signes neuromusculaires sont presque constants.

Le pronostic de l'intoxication aiguë est très grave. Dans l'immédiat, l'œdème aigu du poumon pose le problème thérapeutique toujours difficile des OAP d'origine toxique. Il peut apparaître dans les jours qui suivent une hépato-néphrite, une hémoglobinurie, du purpura. La guérison est toutefois possible mais lente.

L'évolution est fatale dans environ 50% des cas, soit par l'OAP, soit à la suite d'une phase dépressive du système nerveux central, avec paralysies, coma et mort par collapsus, soit par coma hépatique.

Lors d'une intoxication sub-aiguë, les signes cliniques sont pauvres et se résument à une pâleur des téguments, une asthénie, des douleurs thoraciques, des signes de bronchite, parfois des troubles hépato-rénaux. Cette forme évolue toujours vers la guérison.

Lors d'une intoxication chronique, exceptionnellement retrouvée, la symptomatologie est fruste et se traduit par des bronchites à répétition, des phases d'œdème pulmonaire souvent sub-aigu, des hémorragies et des signes d'insuffisance hépatique pouvant se révéler par un ictère.

Il a été possible, à partir de données cliniques humaines, de dresser un tableau des degrés d'intoxication en fonction des doses reçues. C'est à partir de ces données qu'a été proposé comme Concentration Maximale Admissible (C.M.A.) de PH_3 une concentration de $0,07 \text{ mg/m}^3$ d'air, soit 0,05 ppm (particules de gaz par million de particules d'air).

RAPPEL CHIMIQUE

L'hydrogène phosphoré est un gaz qui se forme par action de l'humidité sur des phosphures métalliques, en particulier sur les phosphures de calcium, d'aluminium, de zinc, qui sont des dérivés métalliques du phosphore utilisés comme pesticides. Ces phosphures métalliques peuvent également être trouvés comme impuretés dans le carbure de calcium utilisé pour la production de l'acétylène qui peut ainsi contenir de l'hydrogène phosphoré. Dans ce cas, l'intoxication éventuelle est souvent associée à celle par l'hydrogène arsénié (AsH_3), également présent.

L'hydrogène phosphoré, découvert en 1783, est un gaz incolore, liquéfiable, solidifiable (formule P_4H_2), inodore quand il est pur, plus souvent d'odeur aliacée par présence d'impuretés.

Il est spontanément ininflammable à l'air, mais devient inflammable si des traces de P_2H_4 (forme liquide d'hydrogène phosphoré) sont présentes. L'association $\text{PH}_3 + \text{P}_2\text{H}_4$ constitue le gaz de Gingembre. La combustion spontanée à l'air de ce mélange peut réaliser le phénomène des feux follets observé dans certains cimetières et marécages. Cette combustion de PH_3 donne une flamme vert pâle, dégageant des fumées d'acide orthophosphorique (H_3PO_4). Ces propriétés sont utilisées pour la recherche spectroscopique du Phosphore par la méthode de Dusart et Blondot. Si la combustion est incomplète, il se forme un dépôt de phosphore. PH_3 se combine violemment avec l'oxygène et les halogènes.

Les principales constantes de l'hydrogène phosphoré sont :

Densité	= 1,529 g/l sous 1 atm. à 0°C
Poids moléculaire	= 34,04
Température d'ébullition	= - 87,5°C
Température de solidific	= -132,5°C

) pour une pression de 1 atmosphère

Ses propriétés sont celles d'un réducteur. Il est absorbé par les hypochlorites, par le sulfate de cuivre. Il agit sur les sels métalliques en entraînant la formation d'un précipité qui peut être soit un phosphure (comme pour le zinc), soit le métal lui-même (comme c'est le cas des métaux précieux).

La plupart des métaux chauffés dans l'hydrogène phosphoré donnent un phosphure avec dégagement d'hydrogène.

L'hydrogène phosphoré est peu soluble dans l'eau (0,26 volumes à 20°C), peu soluble dans l'alcool, davantage dans l'éther.

On utilise couramment comme dissolvant une solution de chlorure cuivreux dans l'acide chlorhydrique. Le réactif absorbe 130 fois son volume de PH_3 .

En agriculture sont surtout utilisés les dérivés métalliques du phosphore. Ceux-ci sont comme nous venons de le voir, obtenus :

- soit par action de PH_3 sur les sels métalliques,
- soit par action de PH_3 sur les oxydes métalliques,
- soit par action de PH_3 sur les métaux eux-mêmes chauffés.
- plus rarement les phosphures peuvent être obtenus par action directe du phosphore sur le métal.

Les Phosphures métalliques correspondent aux formules générales :



M^I = métal monovalent

M^{II} = métal divalent

Les Phosphures sont des corps cassants, à aspect métallique. Par calcination à l'air chaud, ils s'oxydent généralement pour donner un phosphate.

Les produits utilisés en Agriculture sont trouvés dans le commerce sous divers noms de spécialités.

Le PHOSTOXIN est un mélange de phosphures d'aluminium. Il se présente sous forme de comprimés. Un comprimé de 3g contient environ 70% de phosphure d'Al et environ 30% de carbonate d'Ammonium. 30g de celui-ci à l'humidité dégagent 10g de PH_3 .

On trouve surtout des spécialités à base de phosphures de Zn (Zn_3P_2) : MULOTEX, TINETOX, NEMALPHOZ, MULFOS, DOLTOX.

Le phosphure de Zn se présente sous forme d'une poudre gris noirâtre, ne s'oxydant à l'air qu'à une température élevée. Il est soluble dans l'eau et les acides, libérant ainsi PH_3 .

Il résulte de l'étude chimique des dérivés du phosphore que PH_3 s'obtient facilement par hydrolyse ou attaque acide, d'où son intérêt pratique en Agriculture compte tenu de sa haute toxicité.

LA TOXICOLOGIE EXPERIMENTALE

Bien que ce qui nous intéresse en dernier ressort dans ce travail soit la toxicité humaine, ce chapitre sera le plus important car les observations cliniques sont jusqu'à présent assez rares et peu utilisables quant aux conclusions à en tirer.

4-1 - HISTORIQUE

Dans les traités de toxicologie on retrouve un certain nombre de généralités, en partie inexactes.

- L'hydrogène phosphoré est avant tout un poison du Système Nerveux Central qu'il excite puis inhibe. Il présente une action hémolysante par réduction de l'hémoglobine. Sa toxicité se révèle également au niveau du foie et de la fonction rénale.
- Les Phosphures métalliques et l'hydrogène phosphoré sont toxiques pour l'homme, les mammifères et la plupart des animaux domestiques. Ils sont peu dangereux pour les animaux à sang froid.
- Ces produits sont toxiques tant par voie pulmonaire (sous forme PH_3), que digestive et cutanée.
- Ce sont des poisons cumulatifs susceptibles de provoquer des intoxications chroniques avec apparition d'atteintes sanguines, hépatiques et rénales.

En fait, les expériences d'inhalation pratiquées sur des chats, des cobayes et des rats que l'on expose de façon constante à l'action de Phosphine pendant plus de 800 heures, ne fournissent aucune preuve certaine d'un empoisonnement par accumulation. Sans doute à une aussi faible concentration, l'équilibre est-il très vite établi au niveau cellulaire entre :

- d'une part, l'apport de Phosphine,
- d'autre part, l'élimination facile de ce gaz aisément oxydable.

Ces faits seraient en faveur de l'absence d'accumulation chronique toxique.

Dans les cas d'empoisonnements aigus ou sub-aigus par PH_3 , on n'observe in vivo aucune altération des érythrocytes ni de l'hémoglobine, alors que des altérations apparaissent nettement au niveau de la moelle osseuse et des différents tissus en particulier du parenchyme cérébral.

Il existe quelques études expérimentales pratiquées dans le monde, en particulier en Allemagne. Ces études ont posé divers problèmes.

En effet, si on consulte les différents ouvrages de toxicologie qui traitent de l'hydrogène phosphoré, on s'aperçoit qu'il existe déjà une abondante littérature concernant en premier lieu l'action toxique de ce gaz.

4-1-1 - LE PREMIER PROBLEME INTERESSANT EST CELUI DE DETERMINER S'IL EXISTE OU NON DANS L'INTOXICATION PAR PH_3 DES ANALOGIES AVEC L'INTOXICATION PAR LE PHOSPHORE

Dès les premières publications sur les intoxications chez l'homme par HUHNEFELD (1829) et DIETZ (1852), une description des symptômes subjectifs et objectifs en établissait les caractéristiques.

A la suite de ces auteurs, à la suite aussi d'ORFILA (1853), EULENBERG (1865), DYBKOWSKY (1866), BRILIAN (1882) et SCHULZ (1890), des pharmacologues, des toxicologues et des médecins légistes se sont penchés d'une manière expérimentale et casuistique sur ce gaz mystérieux et très toxique et ont minutieusement dépeint les symptômes caractéristiques de l'intoxication à l'hydrogène phosphoré. Par ailleurs, divers cas leur avaient fourni matière à étude :

- d'une part, des intoxications survenues :
 - . pendant le transport ou la fabrication de métaux à forte teneur en phosphore,
 - . durant la fabrication d'acétylène,
 - . au cours de la lutte contre les animaux nuisibles,
 - . dans les laboratoires de chimie, au cours de travaux sur le phosphore et ses combinaisons.
- d'autre part, ils étudiaient les résultats complémentaires ou contradictoires provenant d'expériences sur l'animal.

Ce dernier point de l'étude repose en bonne partie sur une méthode d'investigation médiocre selon les concepts (sur un nombre insuffisant d'animaux d'expérience, sur des mesures faites à partir d'un gaz pas toujours à l'état pur et à concentration mal définie) avec en outre une certaine confusion quant aux conséquences premières et secondaires de l'intoxication.

A partir du texte paru dans le Traité de Toxicologie de ORFILA en 1853 où il affirmait que "ce gaz agit sur l'organisme des animaux comme du Phosphore très finement fractionné", ce point de vue sur l'action aiguë ou chronique de PH_3 au niveau des échanges cellulaires fut repris et retransmis par de nombreux toxicologues.

Mais en 1913 SCHMIEDELBURG établit que le phosphore et le PH_3 possèdent chacun une action toxique, très différente l'une de l'autre.

Puis en 1949 à partir d'études précises sur le comportement neuropathologique des animaux de laboratoire auxquels manquaient les signes typiques d'une intoxication au phosphore, LOWENTHAL considère que PH_3 "fournit un tableau toxicologique très caractérisé qui ne rejoint en aucun point celui du phosphore".

C'est aussi ce que dirent HALLERMANN-PRIBILLA (1959) "l'oxydation rapide du PH_3 prouve une action élémentaire du Phosphore invraisemblable de prime abord".

Le manque de clarté dans l'étude de l'action de PH_3 sur l'organisme se reflète dans les dénominations telles que "poison nerveux", "poison des échanges tissulaires", "poison du sang", "poison des vaisseaux", ... qui remontent aux chercheurs du XIXème siècle.

4-1-2 - L'AUTRE GRAND PROBLEME TOXICOLOGIQUE POSE PAR PH_3 EST CELUI DE L'INTOXICATION CHRONIQUE.

En effet, les affirmations parues dans des travaux de toxicologie concernant la possibilité d'un empoisonnement chronique chez l'homme ont maintes fois préoccupé experts et chercheurs. Elles se réfèrent à quelques auteurs HENDERSON et HAGGAR (1927), BAHR et LEHNKERING (1906), DIETZ (1852).

Mais surtout des auteurs de manuels : OETTINGEN (1947-1958), TAEGER (1941), LEWIN (1916-1929), PATTY (1939), MOESCHLIN (1964), ont repris cette affirmation, avec toutefois des restrictions significatives de la part d'auteurs critiques comme :

- HENDERSON-HAGGAR (1927) :

"l'exposition prolongée à de faibles concentrations de Phosphine est **prétendue provoquer** des symptômes chroniques semblables à ceux d'une intoxication au phosphore".

- FLEURY-ZERNIK (1931) :

"l'exposition prolongée à de petites concentrations de Phosphine **provoquerait** des symptômes chroniques".

L'examen des dossiers des cas d'intoxications humaines n'apporte aucune certitude en faveur d'une possible intoxication chronique au PH₃. C'est ainsi qu'en 1964 VON OETTINGEN, dans sa correspondance avec KLIMMER dit :

"J'étais cependant incapable de découvrir une référence sur laquelle cette affirmation aurait pu s'appuyer... Je suis d'accord avec vous pour penser qu'une affirmation telle : on dit, n'est absolument pas justifiée..."

Le "cas exceptionnel" d'un pharmacien, étudié par VON LEWIN en 1929 et repris par FLEURY-ZERNIK en 1931, n'est déjà plus considéré par FLEURY comme une intoxication pure au PH₃.

L'hypothèse d'une intoxication chronique au PH₃ chez l'homme et l'animal d'expérience repose essentiellement sur l'interprétation trop libre du concept "chronique".

Par intoxication chronique on entend trop souvent :

- toute forme d'intoxication,
- ou les suites à long terme d'une intoxication.

En fait , il faut entendre sous le concept "intoxication chronique", une action à faible concentration, continue et prolongée ou au contraire, discontinue plus ou moins régulière, ne laissant jamais apparaître aucun signe clinique subjectif ou objectif mais évoluant peu à peu vers un tableau anormal différent des symptômes d'empoisonnement aigu.

Par opposition, une intoxication aiguë caractérise un empoisonnement unique, à forte dose, d'action toxique immédiate typique, très violente.

Le passage aisé de l'une à l'autre de ces formes extrêmes caractérise les empoisonnements sub-aigus et sub-chroniques qui correspondent à une intoxication répétée durant un temps plus ou moins long.

Les plus récents traités de toxicologie parlent d'intoxication chronique au PH₃ chez des cobayes ayant respiré 2 à 7 fois du PH₃ pendant une période de 1 à 2 heures, et d'intoxication sub-chronique pour des cobayes ayant été exposés 4 à 10 fois pendant les mêmes périodes.

L'étude des différents travaux n'apporte pas la preuve formelle d'une véritable intoxication chronique, ni chez l'homme, ni chez les animaux d'expérimentation.

En outre, ce qui était dépeint autrefois comme une intoxication sub-chronique au PH₃, devient selon les critères actuels une intoxication aiguë ou sub-aiguë (BRILANT-1882, SCHULZ-1890, JOKOTE-1904, MEISSNER-1924, REBMANN-1933, MULLER-1940, LOEWENTHAL-1949, NEUBERT et HOFFMEISTER-1960).

Ces auteurs qui travaillaient avec des concentrations de PH₃ bien déterminées, mais sur des animaux en nombre malheureusement insuffisant, montrèrent qu'on obtient une intoxication sub-aiguë par effet cumulatif pour un taux de PH₃ allant, suivant les variétés d'animaux, de 10 ppm (soit 14 mg/m³ air) à 1050 ppm (soit 1470 mg/m³ air).

Les différentes observations d'intoxication humaine trouvées dans la littérature allaient dans le même sens (GESSNER-1937, LOEWENTHAL-1949, REINL-1956, HALLERMANN-PRIBILLA 1959). Mais pour eux, il était impossible de déterminer la concentration de PH_3 qui avait véritablement agi, de même pour la durée d'action. Tout au plus essayaient-ils après coup de les évaluer.

4-2 - TRAVAUX RECENTS

A la suite de ces différents travaux, nous allons essayer de dégager les éléments nouveaux apportés par les études récentes sur la toxicité expérimentale de PH₃.

Nous avons retrouvé principalement deux études :

- celle de O.R. KLIMMER du département de toxicologie de l'Institut de Pharmacologie de l'Université de Bonn,
- celle, récapitulative, de nombreux autres travaux, du Handbook on Toxicologie.

4-2-1 - TRAVAUX DE KLIMMER

Les travaux de O.R. KLIMMER ont pour but l'étude de l'intoxication chronique. En effet, les intoxications aiguës étant rares, il est beaucoup plus intéressant dans un but de médecine préventive d'étudier les conséquences d'une intoxication chronique, c'est-à-dire les conséquences d'une exposition pendant une période exceptionnellement longue ou répétée, dans une atmosphère où la concentration est faible. De tels cas peuvent se rencontrer :

- dans les lieux de travail, lors de la fabrication de l'acétylène,
- lors de la lutte contre les nuisibles,
- lors du transport de certains minerais,
- ou même dans des pièces d'habitation où l'étanchéité des murs laisserait à désirer.

Pour KLIMMER, le problème est de déterminer si une inhalation constante peut conduire à une véritable intoxication chronique, ou bien si, comme pour les hydrocyanures et l'hydrogène arsénié, il existe une concentration maximale limite en dessous de la laquelle se produit un équilibre entre l'apport constant de toxique et son élimination cellulaire. Pour cet auteur PH₃ étant un gaz aisément oxydable, il pourrait répondre à la formule d'HABER-FLURY à faibles concentrations :

$$W = (C - e) \cdot t$$

W = produit agissant

C = concentration de PH₃ dans l'atmosphère en mg/m³

e = facteurs de désintoxication

t = durée d'inhalation.

Enfin pour KLIMMER, le problème est également de savoir si l'on doit considérer comme bonne l'évaluation de la CMA du PH₃ à 0,05 ppm.

Nous allons maintenant envisager plus en détail ses travaux. Nous ne détaillerons pas totalement les moyens d'expérimentation. On peut dire simplement que les chercheurs disposent d'une cage de verre d'une capacité de 400 litres, hermétique, dans laquelle est envoyé le mélange air-PH₃, précisé au début de l'expérience et contrôlé toutes les heures.

L'étude se décompose en trois séries caractérisées par des animaux et une durée d'exposition différent. Elles sont également déterminées par leurs concentrations en PH₃ :

1ère série : 1 ppm

2ème série : 2,5 ppm

3ème série : 5 ppm

Les animaux :

- dans la série 1, sont utilisés 4 chattes pesant de 2,1 à 2,95 kg et 10 rats blancs de 110 g environ.
- dans la série 2, sont utilisés 4 chattes pesant de 2,2 à 3,1 kg, 4 cobayes pesant de 280 à 360 g et 10 rats blancs de 110 g environ.
- dans la série 3, sont utilisés pour deux expériences séparées, 6 chattes de 2,2 à 3,3 kg, 6 cobayes de 300 à 360 g et 20 rats de 110 g environ.

Les chattes furent mises dans des stalles séparées, à température constante de 25°, avec écoulement, et nourries d'un mélange de lait, pain blanc et viande.

Les rats furent installés dans des cages par deux, et reçurent une nourriture standard (Altromin R).

Les cobayes furent mis ensemble dans des cages de bois avec sol métallique et portes grillagées et nourris avec de l'avoine et de l'herbe.

Les durées d'exposition :

- dans la série 1, soit à une concentration de 1 ppm, l'expérience dure 24 semaines à raison des 5 premiers jours de la semaine pendant 6 heures, le samedi pendant 4 heures. Au total de 816 à 850 heures.
- dans la série 2, soit à une concentration de 2,5 ppm, les conditions sont identiques aux précédentes.
- dans la série 3, soit à une concentration de 5 ppm, l'expérience se décompose en deux groupes. dans le premier, la durée d'exposition est de 6 heures pendant 8 jours, soit 48 heures. Dans le deuxième, la durée d'exposition est de 6 heures pendant 8 jours, puis de 8 heures pendant 4 jours, soit 80 heures.

Pendant tout le temps de cette étude, les animaux furent observés, et des examens biologiques pratiqués dans le sang et les urines, avant, pendant et après l'expérience. 50% des animaux ayant survécu à la fin, ils furent sacrifiés pour contrôle anatomo-pathologique.

Nous donnons maintenant le détail des différentes observations :

4-2-1-1 - Observations de la première série (concentration de PH₃ : 1 ppm)

Signes cliniques

Après une petite période d'accoutumance, tous les animaux restèrent calmes, ne montrèrent aucun symptôme pathologique. Ils dormaient beaucoup, mais réagissaient à toute excitation extérieure.

Le poids des chats augmenta d'abord, puis resta stable (comme pour tous les chats privés de liberté). Une chatte se trouva pleine et mis au monde après la fin de l'expérience trois petits sains et viables. Le poids des rats passa de 110 g à 318 g à la fin de l'expérience.

Après 624 heures pour l'un et 650 heures pour l'autre, deux chats présentèrent des symptômes pathologiques identiques: anorexie, amaigrissement, toux, jetage purulent, hypotonie. Ils durent être soustraits, et après autopsie, le vétérinaire conclut à une infection virale.

Signes biologiques

- dans les urines :

Chez les chats, les urines prélevées par sondage ne montrèrent aucun élément pathologique, ni avant, ni au milieu de l'expérience. A la fin de celle-ci, seule la chatte pleine présentait une légère albuminurie. Les urines des rats aux trois analyses présentèrent quelques traces d'albumine, éphémères, isolées, sans aucun autre élément pathologique.

- dans le sang :

Chez tous les chats, la couleur du sang resta toujours normale, le spectre photométrique fit apparaître la bande typique de l'oxyhémoglobine, jamais celle de la méthémoglobine.

Chez les deux chats ayant fait une infection virale, pour l'un, le nombre d'érythrocytes et le taux d'Hb baissa jusqu'à la moitié de l'expérience de 9%, pour l'autre, ceux-ci restèrent constants.

Chez les deux chats ayant survécu, ces taux augmentèrent de 10 à 20%. Le nombre des réticulocytes resta normal : entre 10 et 30%. Le taux des leucocytes au cours des trois numérations, se situa également dans les limites de la normale : entre 8.000 et 14.500 suivant les animaux. Les polynucléaires varièrent au cours des 24 semaines entre 65 et 87%, c'est-à-dire là encore dans les normes.

Chez les rats, la couleur du sang et le spectre photométrique, comme pour les chats ne montra aucune particularité. Le nombre des érythrocytes, au cours des trois analyses se situa entre 5,5 et 9,2 millions, compte tenu des variations individuelles normales. Le taux d'Hb passa de 85 à 110%.

Le nombre des réticulocytes resta normal entre 30 et 40%. Le taux des leucocytes par contre, baissa très fort au cours de l'expérience : de 8.000 à 1.500, mais ce phénomène est courant chez les rats. La formule leucocytaire ne montra aucune particularité.

- la fonction hépatique :

Elle ne fut explorée que sur les chats, à l'aide des microtests de HOFFMANN et OETTEL (1954).

Aucun élément pathologique ne fut décelé au cours de l'expérience. En particulier, les quatre animaux fournirent des tests à la B.S.P. tout-à-fait satisfaisants (sécrétation maximale un peu après une minute, nulle après 15 minutes).

L'examen anatomo-pathologique

Pour les deux chats restants et les dix rats, sacrifiés après l'expérience, l'examen microscopique des viscères ne montra aucun élément pathologique. L'examen histologique ne mit en évidence qu'une légère surcharge graisseuse du parenchyme hépatique des chats et des cortico-surrénales des rats, beaucoup plus en rapport avec la bonne nourriture qui leur était donnée.

En outre, chez trois rats apparut une tuméfaction trouble des cylindres épithéliaux.

L'examen du cerveau de tous les animaux ne mit en évidence aucune lésion.

4-2-1-2 - Observation de la deuxième série (concentration de PH₃ : 2,5 ppm)

Signes cliniques

Le mélange air-PH₃ dégageait une odeur de "carbure" faible mais significative.

Les quatre chattes, les quatre cobayes, les dix rats restèrent calmes tout le temps de l'expérience (820 heures), prirent régulièrement du poids pour la plupart, et survécurent tous, à l'exception de deux rats qui moururent d'une infection pulmonaire décelée l'un après 708 heures, l'autre après 742 heures d'expérience.

Signes biologiques

Les mêmes examens biologiques que précédemment furent pratiqués. Les seuls résultats anormaux furent :

- chez trois des quatre chattes, une chute légère et progressive du nombre des GR et du taux d'Hb (dans une proportion de 9 à 14% du chiffre initial), comme cela est fréquent chez les chats en cage.
- chez plusieurs rats des traces d'albumine.

Dans le sang la teinte resta inchangée, le spectre photométrique ne fit là encore apparaître que la bande d'oxyhémoglobine sans celle de la méthémoglobine.

Chez les cobayes et les rats, aucun trouble hématologique ne fut relevé : le taux d'Hb, la numération et la formule sanguine, la résistance osmotique varièrent dans des proportions normales.

La fonction hépatique fut explorée seulement chez les chattes, les trois examens pratiqués donnèrent tous des réactions normales aux microtests.

L'examen anatomo-pathologique

La dissection et les examens histologiques des viscères de tous les animaux étudiés montrèrent là encore dans le foie des chattes, une légère surcharge graisseuse et chez les rats une tuméfaction trouble des cylindres épithéliaux. Les viscères des cobayes ne montrèrent rien de particulier.

L'examen du cerveau de tous les animaux montra des modifications notables mais non spécifiques, et considérées comme dues à l'agonie car ne présentant aucune réaction névrogliques.

4-2-1-3 - Observation de la troisième série (concentration de PH₃ : 5 ppm)

L'expérience est comme nous l'avons déjà vu, divisée en deux parties, et nous détaillerons pour chacune, les observations suivant chaque espèce animale.

Dans la 1ère partie de l'expérience (A)

- Pour les chats

Signes cliniques

Exposées pendant 6 heures chaque jour, les trois chattes ne montrèrent les trois premiers jours, aucun signe de souffrance. A partir du 5ème jour, les chattes donnèrent une nette impression de somnolence, d'apathie, avec altération du pelage, anorexie, soif.

Signes biologiques au 5ème jour

- Dans les urines :

On retrouve chez les trois chattes des traces d'albumine.

- Sang et fonctions hépatiques :

Chez deux chattes, on observe une chute du nombre des globules rouges et du taux d'Hb de 10 à 20% par rapport au début, et chez ces mêmes chattes, un très net retard à l'excrétion de la Bromosulfonephthaléine (BSP) bien au-delà de 15 mn.

Après un arrêt de l'expérience de 24 heures, on constatait une très nette amélioration de l'état des trois chattes, mais dès la reprise de l'exposition au toxique, les chattes montrèrent des symptômes nets d'intoxication : vomissements, dyspnée aggravée par la position allongée, démarche titubante, nervosité avec chez une chatte une convulsion épileptiforme pre-mortem.

La mort survint chez les trois chattes respectivement à la 36ème, 44ème et 46ème heure d'exposition au toxique. Dans les trois cas, l'arrêt respiratoire précéda l'arrêt cardiaque.

Examen anatomo-pathologique

La dissection pratiquée immédiatement montra une congestion des viscères avec dans un cas un léger œdème pulmonaire de couleur rosée, accompagné d'emphysème situé à la périphérie du poumon.

- Pour les cobayes

Signes cliniques

Les trois cobayes tombèrent malades après 20 à 24 heures d'inhalation. La seule différence avec les chats consistait en des symptômes d'intoxication nettement plus caractéristiques. Chez deux cobayes, on observa des convulsions.

Signes biologiques

L'examen sanguin ne montra aucune modification notable. Le sang présentait bien des points bruns mais seule la bande d'oxyhémoglobine apparaissait au photomètre. Deux cobayes moururent après environ 24 heures d'inhalation, le troisième animal après 32 heures au 6ème jour de l'expérience.

L'examen anatomo-pathologique

La dissection des trois animaux montra dans les trois cas de graves œdèmes pulmonaires de teinte rosée et la congestion des autres viscères.

- Pour les rats

Signes cliniques

Les dix rats tombèrent malades de la même façon après une période d'inhalation de 23 à 30 heures et moururent après 27 à 36 heures d'exposition.

Signes biologiques

- Dans les urines :

Au 4ème jour des traces d'albumine étaient présentes dans 7 cas sur 10.

- Dans le sang :

Le sang prélevé dans l'aorte juste après la mort, avait une teinte brunâtre et montrait au spectre photométrique la bande d'oxyhémoglobine, ce qui n'exclut pas toutefois la possibilité d'une légère bande de méthémoglobine.

Dans la 2ème partie de l'expérience (B)

On reprit l'été suivant l'expérience précédente faite en Novembre.

- Pour les chats

Signes cliniques

Exposées 6 heures pendant 8 jours puis 8 heures pendant 4 jours (soit 80 heures), les trois chattes tombèrent malades après 35 à 40 heures d'exposition.

Une des chattes mourut après 46 heures. Les autres survécurent bien que la durée d'inhalation quotidienne soit passée à 8 heures.

Signes biologiques

5 examens sanguins montrèrent :

- chez la chatte morte en cours d'expérience, des taux d'érythrocytes (8 millions) et d'Hb (86%) constants.
- chez les deux autres chattes, le nombre d'érythrocytes tomba à 6,2M à 4,84M, le taux d'Hb de 64 à 49%.

Pour les cobayes :

Les trois cobayes tombèrent malades après 30 heures d'inhalation et moururent tous le 6ème jour d'expérience.

Pour les rats

Les dix rats donnèrent après 30 à 40 heures d'inhalation, les symptômes d'intoxication décrits plus haut. Huit rats moururent après 32 à 84 heures d'exposition, deux rats survécurent après 80 heures.

L'examen anatomo-pathologique

La dissection des animaux tués ou morts spontanément, montra une importante congestion des organes. Un œdème pulmonaire ne fut observé que chez 2 cobayes et 4 rats.

L'examen histologique des viscères de tous les animaux, montra une forte irrigation capillaire, une congestion du foie avec de grandes cellules vésiculaires anguleuses.

Chez les cobayes et les rats, existait une légère surcharge graisseuse rénale avec tuméfaction trouble des cylindres épithéliaux avec zones de nécrose.

L'examen histologique cérébral dans les deux séries d'expériences, montra chez les rats une dilatation anormale des régions péri-vasculaires, une vacuolisation du noyau des cellules ganglionnaires, une diminution des cellules de PURKINJE, une augmentation de la névroglie avec excroissances protoplasmiques et vacuoles. En outre, l'examen mettait en évidence un œdème du cervelet, parfois une tuméfaction légère de l'endothélium capillaire, enfin également d'importantes lésions des cellules ganglionnaires proches du Noyau Dentelé avec vacuolisation et accentuation diffuse de la névroglie.

Dans le cerveau des chattes et des cobayes, ces modifications étaient beaucoup moins importantes, une réaction gliale ne put être établie.

4-2-1-4 - Observation de la quatrième série (concentration de PH₃ de 205 ppm)

On procéda à une quatrième série d'expériences, pour vérifier un éventuel effet cumulatif.

Dans un premier temps, dix rats mâles jamais encore utilisés dans une expérience, d'un poids moyen de 120 g, respirèrent un mélange d'air et de PH₃ à une concentration de 205 ppm (soit 287 mg/m³), placés dans une cage d'expérience de 100 litres, hermétiquement close.

Après environ 30 minutes, les animaux montrèrent des signes de somnolence, d'abattement avec difficulté à se mouvoir, puis la respiration devint plus profonde, enfin ils présentèrent de la dyspnée avec vive agitation, tentatives de fuite, ataxie, pâleur des oreilles, des pattes, du museau. Dans 8 cas apparurent des convulsions épileptiformes pre-mortem. La mort survint après 54 à 74 minutes, avec une moyenne de 66 mn.

Dans un deuxième temps, on procéda pratiquement de la même façon avec dix rats mâles provenant de la même livraison, mais qui avaient déjà subi l'expérience suivante : inhalation de PH₃ discontinue pendant trois semaines (suivant le schéma de la série 1) soit 102 heures. Après deux jours de repos on leur fit respirer un mélange air-PH₃ à une concentration de 200 ppm de PH₃. Ces rats qui montraient au début de l'expérience un comportement normal, devinrent après environ 33 mn d'expérience, immobiles, somnolents. Puis les signes décrits plus haut, apparurent peu à peu : dyspnée, agitation, pâleur, ataxie. On observa dans 6 cas des convulsions épileptiformes. La mort survint après 56 à 76 mn avec une moyenne de 68 mn.

Au cours de ces deux dernières séries d'expériences, l'arrêt respiratoire précéda l'arrêt cardiaque, comme cela avait déjà été observé sur quelques cas de la série 3. Le sang présentait une légère altération de la couleur (teinte brunâtre), la cavité abdominale et le thorax avaient une odeur de PH₃. Le spectre photométrique montra dans les deux séries d'expériences, la seule bande d'oxy-Hb. Les viscères étaient très congestifs et respectivement 7 et 5 rats présentaient un œdème pulmonaire.

Le tableau suivant résume les résultats de ces quatre séries.

TABLEAU 1 - concernant les expériences 1 à 4 (inhalation de PH₃)

R E S U L T A T S									
SERIE	PPM PH3	DUREE	ANIMAUX UTILISES	URINE	TAUX SANGUIN	TEST A LA BSP	ANATOMO-PATHOLOGIE	NEURO-HISTOLOGIE	MORT
					SPECTRE				
1	1,0	816/ 850h	4chattes 10 rats	Ras	Ras	(normal)	aucune action certaine	Ras	2 survivent 2 sont tués survivent
				Ras	Oxy Hb Ras id.		id.	Ras	
2	2,5	820h	4chattes	Ras	1 chute ds GR et de Hb	(normal)	surcharge graisseuse dans le foie	Changements très nets mais non spécifiques	survivent
			4cobayes	Ras	Oxy Hb Ras		Ras	id.	survivent
			10 rats	qq. traces d'albu- mine	Ras		légère tuméfaction des cylindres épithéliaux	id.	survivent
3A	5,0	8 fois 6 h	3chattes	traces albu- mine	1 anémie Oxy Hb	retard important à l'excrétion	congestion oedème pulmonaire modifications des foie et reins	légers changements sans réaction névro- glique	mort après 35 à 45h
			3 cob. 10 rats	- albu- mine	Ras -		id. id.	id. changements impor- tants avec réaction névroglique	mort après 24 à 32h (3) mort après 27 à 36h (10)
3B	5,0	4 fois 6 h + 4x8h- 80h	3chats	-	1 Ras 2 anémies Oxy Hb	-	Congestion pas d'oedème pulmonaire modif. foie et reins	Cf A sans réaction névroglique	1 mort après 46 h 2 survivent
			3 cob. 10 rats	-	-		id. 2 oedèmes pulmonaires surch. graisseuse hépatique- tuméfaction trouble de l'épi- thelium renal	Cf A sans réaction névro- glique	mort après 30 h (3) 8 morts après 32 à 48 h 2 survivent
4A	1,5 + 205	102h + 1x78'	10 rats	-	-	-	congestion,oedème pulmonaire	-	mort après 66'
4B	200	1x75'	10 rats	-	-	-	id.	-	mort après 68'

Dans ce qui suit, nous exposerons plus brièvement les résultats des expériences d'inhalation aiguë et sur-aiguë. Ils complètent les résultats des séries 1 à 4, en montrant pour différents types d'animaux comment on peut passer d'une action sub-aiguë à une action aiguë du PH₃.

Ces essais d'inhalation ont servi en premier lieu à établir la symptomatologie de l'intoxication et le moment de la mort, en second lieu les modifications biologiques consécutives.

Les observations montrèrent selon l'espèce animale considérée, de légères différences dans la symptomatologie. La mort a été due dans tous les cas, à un arrêt respiratoire précédant l'arrêt cardiaque.

4-2-1-5 - Les résultats d'ensemble sont consignés dans les tableaux suivants.

TABLEAU 2 - Essais d'inhalation sub-aiguë
 (concentration de PH₃ = 10 ppm soit 14 mg/m³,
 durée d'inhalation = 3 fois 8 heures)

NOMBRE D'ANIMAUX	OBSERVATIONS	MORT APRES UNE DUREE D'INHALATION D'ENVIRON
3 chattes	Somnolence, apathie, vomissements, diarrhée, respiration irrégulière, dyspnée, œdème pulmonaire (1 cas) hyperhémie des organes, bande de l'oxy-Hb.	12h45, 16h et 24h soit en moyenne : 17h45
3 lapines	Apathie, dyspnée, agitation, convulsions toniques et cloniques (1 cas), début d'œdème pulmonaire (1 cas), hyper-hémie des organes, bande de l'oxy-Hb.	13h, 16h et 16h30 soit en moyenne : 15h
10 rats ♂	Apathie, agitation, tentatives de fuite, dyspnée, ataxie, convulsions toniques et cloniques (1 cas), œdème pulmonaire (3 cas), hyperhémie des organes, bande de l'oxy-Hb.	13h45, 18h soit en moyenne : 16h

TABLEAU 3 - Essais d'inhalation aiguë

(concentration de PH₃ = 25 ppm soit 35 mg/m³)

durée d'inhalation = 1 fois 8h30)

NOMBRE D'ANIMAUX	OBSERVATIONS	MORT APRES UNE DUREE D'INHALATION D'ENVIRON
3 chattes	Somnolence, apathie, vomissements et diarrhée (2 cas), ataxie, agitation (1 cas), dyspnée, œdèmes pulmonaires (2 cas), hyperhémie des organes, bande de l'oxy-Hb.	8h30 et dès la fin de l'expérience
3 lapines	Apathie, agitation, ataxie, dyspnée, convulsions toniques et cloniques (2 cas), hyperhémie des organes, bande de l'oxy-Hb.	5h10 6h40 7h35
10 rats ♂	Somnolence, agitation, ataxie dyspnée, convulsions toniques et cloniques (6 cas), convulsions saltatoires (2 cas), œdèmes pulmonaires (6cas), hyperhémie des organes bande de l'oxy-Hb. 3 animaux survécurent.	mort des 7 rats après 6h45 à 8h45 soit en moyenne : 8h

TABLEAU 4 - Essais d'inhalation aiguë(concentration de PH₃ = 54 ppm soit 75,6 mg/m³

durée de l'inhalation = 6h30)

NOMBRE D'ANIMAUX	OBSERVATIONS	MORT APRES UNE DUREE D'INHALATION D'ENVIRON
3 chattes	Somnolence, apathie, agitation, vomissements (2 cas), diarrhée (1 cas), respiration irrégulière, dyspnée, ataxie, pas d'œdème pulmonaire, bande de l'oxy-Hb	4h50 5h30 6h25
3 cobayes ♀	Apathie, agitation, dyspnée, ataxie, convulsions toniques et cloniques (3 cas), œdème pulmonaire, hyperhémie des organes, bande de l'oxy-Hb.	3h45 3h50 5h20
10 rats ♂	Apathie, agitation, dyspnée, ataxie, convulsions toniques et cloniques (8 cas), œdèmes pulmonaires (5 cas), hyperhémie des organes, bande de l'oxy-Hb.	4h à 4h30 soit en moyenne : 4h10

TABLEAU 5 - Essais d'inhalation aiguë(concentration de PH₃ = 120 ppm soit 168 mg/m³

durée de l'inhalation = 130 minutes)

NOMBRE D'ANIMAUX	OBSERVATIONS	MORT APRES UNE DUREE D'INHALATION D'ENVIRON
3 chattes	Somnolence, apathie, respiration haletante, sialorrhée (1 cas), vomissements et diarrhée (1 cas), agitation, tentatives de fuite, dyspnée, arrêt de la respiration en position couchée, œdème pulmonaire (1 cas), hyperhémie des organes, bande de l'oxy-Hb.	103 minutes 105 minutes 130 minutes
3 lapines	Somnolence, respiration haletante, agitation dyspnée, fortes convulsions terminales (3 cas), périodes d'apnée, œdème pulmonaire (1 cas), hyperhémie des organes, bande de l'oxy-Hb.	110 minutes 110 minutes 125 minutes
10 rats ♂	Somnolence, respiration haletante, agitation, dyspnée, tentative de fuite, convulsions toniques et cloniques (4 cas), œdèmes pulmonaires (3 cas), hyperhémie des organes, bande de l'oxy-Hb.	79 à 123 minutes soit en moyenne : 93 mn

TABLEAU 6 - Essais d'inhalation aiguë

(concentration de PH₃ = 167 ppm soit 234 mg/m³

durée de l'inhalation = 100 minutes)

NOMBRE D'ANIMAUX	OBSERVATIONS	MORT APRES UNE DUREE D'INHALATION D'ENVIRON
2 chattes	Les mêmes que précédemment décrites avec en outre : convulsions terminales et arrêt de la respiration dans la posi- tion couchée. Hyperhémie des organes, bande de l'oxy-Hb.	73 minutes 75 minutes
2 lapines	Les mêmes que précédemment décrites avec en outre : convulsions terminales avec forte dyspnée, arrêt de la respi- ration dans la position couchée, œdème pulmonaire (1 cas). Hyperhémie des organes, bande de l'oxy- Hb.	90 minutes 98 minutes
6 rats ♂	Les mêmes que précédemment décrites avec en outre : œdèmes pulmonaires (4 cas), hyperhémie des organes, bande de l'oxy-Hb.	70 à 75 minutes soit en moyenne : 73 mn

TABLEAU 7 - Essais d'inhalation aiguë sur des rats
(3 concentrations de PH₃ différentes, 3 durées d'inhalation différentes)

CONCENTRATION DE PH ₃	NOMBRE DE RATS	DUREE	OBSERVATIONS	MORT APRES UNE DUREE D'INHALATION D'ENVIRON
140	10	110 mn	cf observations précédentes. Oedèmes pulmonaires (6 cas), bande de l'oxy-Hb.	70 à 106 mn soit en moyenne : 97 mn
205	10	75 mn	cf observations précédentes. Oedèmes pulmonaires (7 cas), bande de l'oxy-Hb. cf aussi à la 4ème série.	54 à 74 mn soit en moyenne : 66 mn
403	10	46 mn	cf observations précédentes. Oedèmes pulmonaires (6 cas), bande de l'oxy-Hb.	30 à 45 mn soit en moyenne : 36 mn

TABLEAU 8 - Essais d'inhalation sur volailles

(2 concentrations de PH₃ différentes, 2 durées d'inhalation différentes)

CONCENTRATION DE PH ₃	NOMBRE D'ANIMAUX	DUREE	OBSERVATIONS	MORT APRES UNE DUREE D'INHALATION D'ENVIRON
151	3 dindes	80 mn	Apathie, agitation, dyspnée, convulsions toniques et cloniques (3 cas), hyperhémie des organes, bande de l'oxy-Hb.	68, 74, 80 mn soit en moyenne : 74 mn
160	6 poules	64 mn	Id. Convulsions toniques et cloniques (3 cas) hyperhémie des organes, bande de l'oxy-Hb.	50 à 64 mn avec une moyenne de : 59 mn

4-2-2 - AUTRES TRAVAUX

A la suite des travaux de KLIMMER que nous venons d'exposer et qui sont de loin les plus intéressants, nous donnons maintenant un petit tableau des doses léthales 50 du Phosphore de Zn per os ainsi qu'un tableau récapitulatif des principales études toxicologiques faites récemment.

VOIE D' ADMINISTRATION	ANIMAL	DL 50
Per os	Rat	40 mg/kg
Per os	Poulet	60 mg/kg
Per os	Chien Lapin Chat	200 à 300 mg/kg

TABLEAU D'ETUDE DES CONCENTRATIONS LETHALES DU PH₃ CHEZ SIX ANIMAUX

Animal	Concentration mg/ l ppm		Temps d'exposition	Heure de la mort	Références
grenouille	83,5 97,4	60000 70000	continue "	3 h "	BRILLIANT Arch. exp. Path. Pharm. 15 439 1882
souris	0,75	540	continue	35 mn	JOKOTE Arch. f. Hyg 49 275 1904
rat	0,08 0,8	60 600	continue "	4 h 1 h	REBMANN Zschr. Gesundhtechn. 25 279 1933
cobaye	0,4	300	continue	2 h	REBMANN 1933 ib.
cobaye	0,035	25	4 h	4 h	MULLER Arch. exp. Path Pharm. 195 184 1940
lapin	0,035	25	4 h	4 h	MULLER 1940 ib.
lapin	0,55	400	30 mn	50 mn	JOKOTE 1904 ib.
lapin	2,1	1500	10 mn	10 mn	MEISSNER Zschr. ges. exp. Med. 42 267 1924
lapin	2,2	2000	continue	33 mn	HENDERSON DUBOIS Arch. f. Physiol. 13 109 1879
chat	0,07 0,21 0,55	50 150 400	105 mn continue 30 mn	4 à 5 h 160 mn 55 mn	JOKOTE 1904 ib.
chat	3,5	2500	25 mn	51 mn	BRILLIANT 1882 ib.

4-3 - COMPTE RENDU DES EXPERIENCES

4-3-1 - DU POINT DE VUE CLINIQUE

Les expériences pratiquées sur les différentes espèces animales, avec des taux variables de PH₃, cherchaient à prouver si, au sens strict du terme, on peut parler d'intoxication chronique au PH₃ pour les animaux à sang chaud, la littérature toxicologique ne permettant aucune certitude à ce sujet.

Nous mentionnons ici les expériences de KLIMMER et SCHULEMANN (1954). Ils ont donné pour seule nourriture à des rats pendant trois mois, du blé traité par une forte dose de PH₃ (comprimés de Phostoxin). L'action toxique ne fut pas remarquable sur le comportement général, le poids, l'anatomo-pathologie. KADKOL et JAYARAJ (1968), avec du riz traité également par une forte dose de PH₃, sont arrivés aux mêmes conclusions.

Ces faits tendraient à nier une action cumulative des traces de PH₃.

Les expériences de JOKOTE (1904), LOWENTHAL (1949), MEISSNER (1924) et MULLER (1940), pratiquées avec différentes concentrations de PH₃, afin d'obtenir des intoxications aiguës ou sub-aiguës, rejoignent celles de KLIMMER que nous avons détaillées. Ils concluent que l'inhalation répétée de PH₃ à des taux de concentration relativement bas (5 à 10 ppm), entraîne chez les chats, les lapins, les cobayes et les rats une intoxication sub-aiguë puis mortelle par *effet cumulatif*.

Par contre, les délais de réaction trouvés par MULLER (1940) à partir de 5 lapins inhalant pendant 43 heures, la même concentration de PH₃, ne rejoignent pas les conclusions précédentes.

Cette contradiction vient, sans doute, du fait que dans ce dernier cas, le temps quotidien d'exposition était *plus court*, et les phases de repos et de récupération *plus longues* (4 heures d'exposition et 20 heures de repos dans ce cas; 8 heures d'exposition et 16 heures de repos dans le cas précédent).

De même, une expérience menée malheureusement sur un seul lapin soumis à une concentration de PH₃ de 5 ppm, et où l'animal survécut à $47 \times 4h = 188h$ d'exposition, s'explique du fait que l'exposition quotidienne était de seulement 4 heures et que les temps de repos étaient de 13 fois 1 jour.

Dans les expériences décrites précédemment dans la série 3A(5 ppm de PH₃, à raison de 6 heures d'exposition par jour), tous les animaux moururent après 20 à 45 heures d'exposition. Par contre, dans la série 3B, une partie des animaux survécut à une durée d'inhalation de 80 h. On peut tout de même en conclure, qu'à une concentration de PH₃ de 5 ppm, avec une inhalation quotidienne de 6 heures, c'est la *durée d'exposition* qui provoque une intoxication sub-aiguë mortelle chez les animaux considérés.

A une concentration de PH₃ de 5 ppm, si l'on considère d'une part les effets toxiques causés sur les tissus par le gaz et d'autre part, la régénération tissulaire pendant les pauses, on peut prévenir une intoxication cumulative par PH₃ en raccourcissant les temps d'exposition quotidiens, par conséquent, en augmentant les temps de récupération. *PH₃ agit non pas comme un poison cumulatif par sommation des doses, mais comme un poison réduisant progressivement les défenses antitoxiques.* Tous les résultats sont en faveur de cette idée.

En abaissant le taux de PH₃ à 2,5 et 1 ppm, et en maintenant à 6 heures la durée quotidienne d'inhalation pour arriver à une durée totale de 810 heures (expériences des séries 1 et 2), on n'atteint pas un effet toxique décelable chez les trois sortes d'animaux considérés. Là encore, une action chronique n'amène pas à une intoxication vérifiable tant que les temps d'intoxication et ceux de réparation ne permettent pas un effet cumulatif.

Les expériences de la série 4 montrent que la préparation des rats pendant 102 heures, à raison de 1 ppm de PH₃ (1,4 mg/m³), ne provoque aucun dommage susceptible d'écourter le temps d'exposition nécessaire à la mort. La formule d'HABER-FLURY démontre que le résultat est pratiquement le même (280×68 = 19040) que pour des rats non préparés (287×66 = 18942).

Suit maintenant un tableau des essais de calcul de la formule d'HABER-FLURY :

$W = C \text{ (mg/m}^3\text{)} \times t \text{ (mn)}$ pour le PH₃, tableau fait à partir des expériences d'inhalation aiguë chez les rats (tableaux 3 à 7).

CONCENTRATIONS		ta	C × ta	VOIR TABLEAU
ppm	C=mg/m ³			
25	35	480	16 800	3
54	75	250	18 750	4
120	168	93	15 624	5
140	196	97	19 012	7
167	234	73	17 082	6
205	287	66	18 942	7
403	564	36	20 160	7

NEUBERT et HOFFMEISTER (1960) ont trouvé une concentration d'action aiguë provoquant une *très nette réceptivité*. En traitant pendant 6 jours 8 rats, à des doses infraliminaires de 486 ppm, à raison de 10 à 22 mn par jour, la mort des rats survient le 7ème jour, entre 22 et 35 mn

JOKOTE a observé une action mortelle en 55 mn sur un chat, à raison de 400 ppm de PH₃ pendant 30 mn.

MEISSNER a observé la même action sur un lapin, à la même concentration et après le même temps d'exposition.

KLIMMER retrouve également les mêmes effets dans les essais à 403 ppm de PH₃ (cf tableau 7).

En conclusion : à l'examen de toutes ces observations, il est pratiquement certain qu'en dessous de 5 ppm de PH₃, quelle que soit la durée d'exposition, on ne constate aucune intoxication chez les animaux considérés. A partir de 5 ppm, une action cumulative peut être observée si les temps de repos ne sont pas suffisants, compte tenu des concentrations toxiques en cause.

4-3-2 - DU POINT DE VUE BIOLOGIQUE

Si à l'origine on admettait que les intoxications au PH₃ provoquaient des lésions essentiellement sanguines (troubles de l'hématopoïèse, modification des taux d'érythrocytes et d'hémoglobine, hémolyse), les expériences ont prouvé que chez les trois sortes d'animaux, l'action chronique à 1 ou 2,5 ppm de PH₃, n'entraînait aucune altération de la formule sanguine et aucun trouble de la résistance osmotique. L'intoxication sub-aiguë au PH₃ à 5 ppm a provoqué chez 50% des animaux la chute des taux d'Hb et d'érythrocytes, sans que l'on puisse l'expliquer. Même dans les expériences d'intoxication aiguë (tableaux 3 à 8) aucune certitude n'a pu être établie.

4-3-3 - DU POINT DE VUE HISTOLOGIQUE

Les conclusions de l'étude histologique des séries 1 et 2 sont difficiles à établir; la légère surcharge graisseuse du foie est très fréquente chez les animaux de laboratoire bien nourris; les légères tuméfactions des cylindres épithéliaux sont trop rares pour être significatives.

Dans les séries 3A et B, les modifications rénales et hépatiques sont sans doute dues à l'action du PH₃, puisque plus apparentes et se retrouvant chez tous les animaux. Le retard à l'élimination de la BSP observé à une concentration de 5 ppm, serait dû également à des lésions hépatiques.

Les lésions sont dues à l'*hypoxémie*. L'important pourcentage d'oedèmes pulmonaires et les saignements pétéchiaux des muqueuses tendraient à prouver l'arrêt circulatoire et les lésions capillaires.

Les examens neuro-histologiques (PETERS) ne montrent que les anomalies précédemment décrites. PETERS les définit comme des lésions typiques du manque d'oxygène. Par suite de l'absence de réaction névroglique dans les cervelles des chats et des cobayes, PETERS décrit les altérations observées chez ces animaux comme non spécifiques et pouvant être dues à l'agonie ou à la phase post-mortem.

Au contraire, ces transformations chez les rats s'accompagnent d'une réaction névroglique. A partir des symptômes observés, on peut affirmer qu'une partie au moins des modifications du cerveau est due à l'intoxication au PH₃.

De nombreuses théories ont été élaborées quant au mécanisme d'action du PH₃, mais seuls des travaux plus approfondis en biochimie permettront de le définir.

LES INTOXICATIONS HUMAINES

Les intoxications par PH_3 ne font pas l'objet de publications fréquentes. Nous n'avons retrouvé dans la littérature médicale, que quelques cas en POLOGNE et en ALLEMAGNE.

5-1 - CAS D'INTOXICATION SUB-AIGÜE

Il s'agit tout d'abord de cinq cas d'intoxication sub-aiguë par PH_3 , occasionnée par la fumigation de céréales par le PHOSTOXIN. Ces cas se sont produits dans un entrepôt du port de Szczecin en Pologne.

La première malade est une femme de 51 ans qui travaille comme femme de ménage et qui malgré le règlement ne porte pas de masque de protection.

Elle se plaint tout d'abord, de céphalée et de vertiges augmentant progressivement d'intensité. Puis très vite, apparaissent des nausées, des vomissements, une sensation d'étouffement puis une dyspnée franche.

Elle est hospitalisée d'urgence. A son entrée : à l'examen pulmonaire, on note une dyspnée avec inversion du rythme respiratoire, des sifflements expiratoires et des râles crépitants dans les deux champs. L'examen cardiaque est normal. Le foie est un peu sensible à la palpation.

Biologie : GR = 4350000 Hb = 80%

GB = 6700 avec Polynucléaires = 60%

Basophiles = 1%

Acidophiles = 6%

Lymphocytes = 28%

Monocytes = 5%

VS = 14-33

Ionogramme sanguin = normal

Bilirubine sanguine = 5,3 mg/l

Présence de sels et pigments biliaires dans les urines.

Tests hépatiques subnormaux

Temps de saignement, temps de coagulation, taux de Prothrombine = normaux.

La radiographie pulmonaire montre des images nuageuses au niveau des hiles, à type de

L'électro cardiogramme est normal.

Après deux semaines d'hôpital, la température est normale, tous les symptômes cliniques d'intoxication ont disparu.

Les examens de contrôle et en particulier la radiographie pulmonaire, pratiqués six semaines après, ne révèlent rien d'anormal.

Le deuxième malade est un homme de 24 ans, qui travaille comme opérateur sur une machine qui apporte les céréales à l'élévateur.

Il présente pendant deux semaines, des nausées, des vertiges, une anorexie, un engourdissement avec refroidissement des extrémités. Les signes s'aggravent très progressivement, avec apparition de vomissements abondants et de dyspnée intense. La température est à 38°7C. Il consulte alors son médecin, mais refuse l'hospitalisation qui lui est proposée. Il est ainsi traité chez lui.

Trois jours après, tous les symptômes précédents disparaissent progressivement, mais il persiste une conjonctivite avec subictère conjonctival et une douleur dans la région hépatique. Il existe d'ailleurs une légère hépatomégalie à la palpation. La température est normale. Les examens cardiaque, pulmonaire et neurologique sont normaux.

La **biologie** montre alors :

GR = 5040000 Hb = 90%

GB = 5800 avec Polynucléaires = 60%

Basophiles = -

Eosinophiles = 2%

Lymphocytes = 34%

Monocytes = 4%

VS = 10-22

Bilirubinémie = 10,8 mg / l

Tests hépatiques subnormaux.

Les douleurs hépatiques et l'hépatomégalie persistent pendant deux semaines environ. Le taux de bilirubine diminue progressivement et un contrôle pratiqué 6 mois après, montre un bilan sanguin strictement normal.

Les autres cas sont trois cas semblables d'hommes âgés respectivement de 38, 28 et 38 ans, qui ont été hospitalisés pour intoxication par PH3.

Ces cas ne présentent aucune particularité du point de vue clinique, si ce n'est l'observation dans un cas d'une bronchite typique (ceci toutefois chez un grand fumeur). D'autre part, il n'y a pas eu pour ces trois hommes d'atteinte hépatique. L'intoxication étant moins grave, la guérison a été obtenue progressivement en une semaine.

5-2 - CAS D'INTOXICATION AIGÜE MORTELLE

Nous citerons ensuite 3 *cas mortels* survenus en ALLEMAGNE, observés par VON HALLERMANN et PRIBILLA.

Il s'agit d'un couple de grands-parents et de leur petit fils qui habitaient près d'un grenier à grains. Ils furent pris tous les trois de malaise général avec asthénie, céphalée, vomissements répétés, collapsus circulatoire. L'intoxication fut mise tout d'abord sur le compte d'une intoxication par la viande. Les deux vieillards moururent 36 et 48 heures après le début de la maladie. La femme présentait un subictère conjonctival. Chez l'enfant apparut un œdème pulmonaire, des troubles neurologiques avec abolition des réflexes ostéo-tendineux et signe de Babinski à prédominance droite. La mort survint après 72 heures d'hospitalisation.

Les examens anatomo-pathologiques montraient une importante hyperhémie des viscères, des troubles hépatiques, dégénérescence vacuolaire, et des troubles cérébraux, œdème, modification de la névroglie, petites hémorragies périvasculaires. Au niveau des poumons, existait outre un œdème intraalvéolaire, un important œdème interstitiel des parois vasculaires. Le cœur était augmenté de volume, le myocarde œdématié montrait à la coupe, un aspect tacheté. L'examen histologique du myocarde mettait en évidence d'importants remaniements des fibres dans le sens d'une infiltration œdémateuse et d'une nécrose. Les reins montraient des tuméfactions troubles, un œdème des substances corticale et médullaire, une dilatation des glomérules et des capillaires, le tout évoquant un début de néphrose glomérulo-tubulaire.

5-3 - CAS D'INTOXICATION AIGÜE NON MORTELLE

Nous présentons maintenant un cas doublement intéressant :
d'une part, parce que le malade a survécu et que le traitement des complications a fait apparaître des particularités,
d'autre part, parce qu'il a permis de faire un inventaire des symptômes et lésions, ce qui jusque là était resté dans le domaine de l'expérimentation.

Histoire de la maladie :

Il s'agit d'un jardinier de 25 ans qui, après le café du matin, prit 6 comprimés de Phos-toxin dans de l'eau, dans un but suicidaire.

Immédiatement après l'absorption, il ressent de fortes douleurs rétrosternales et épigastriques accompagnées de sensation de chaleur et de brûlure de tout le corps. Ces douleurs arrachent des cris au malade. Puis il est pris de vomissements abondants et perd connaissance.

A son arrivée à l'hôpital, il présente un coma, sans pouls, sans tension. Il subit immédiatement un abondant lavage d'estomac au permanganate de potassium et au sulfate de magnésium. L'administration en perfusion de corticoïdes et de vasopresseurs permet d'élever la TA à 10 de maxima et de l'y maintenir. La conscience revient peu à peu, ainsi que la diurèse qui était bloquée jusque là.

Le lendemain, la diurèse est de 350 ml, mais on note une protéinurie, une hématurie et une leucocyturie.

La diurèse diminue de nouveau le troisième jour. L'urée sanguine est à 1,76 g/l, la kaliémie à 6 mEq/l. Le malade est alors transféré dans un centre spécialisé pour y subir une dialyse péritonéale.

A son arrivée : température : 37°5 - somnolence, pâleur grisâtre de la peau et des muqueuses qui sont sèches et rôties, cyanose des lèvres et des extrémités, subictère conjonctival, gêne à la déglutition, tachypnée avec sifflement inspiratoire, odeur alliacée de l'haleine, cœur de volume normal avec pouls à 106/mn, tension à 14,5 - 8,5, bruits réguliers et bien frappés, foie débordant de 5 cm le rebord costal, un peu ferme et sensible à la palpation, rate, reins, système nerveux central et fond d'œil : pas d'anomalies.

Les examens biologiques à l'arrivée montrent :

VS : 15-41

Anémie légère avec Hb à 68%

Leucocytose à 14000 avec déviation vers la gauche de la formule d'Arneth.

Glycémie : 0,90 g/l

Bilirubine sanguine : 20 mg/l

Electrophorèse des protides du sang :

Alb : 65,4%

α_1 : 7,2%

α_2 : 8,1%

β : 8,9%

γ : 10,4%

Test hépatique : normaux

Urée sanguine : 1,61 g/l

Ionogramme sanguin : Na : 117,4 mEq/l

Ca : 4,3 mEq/l

K : 6 mEq/l

Urines : diurèse : 110 ml/24h

poids spécifique: 1015

albumine +

sucres : 0

présence de sels et pigments biliaires

Culot urinaire : nombreux leucocytes, quelques érythrocytes et cellules épithéliales, quelques cylindres hyalins et granuleux.

Suivent les courbes de tension artérielle, d'urée sanguine ainsi que la courbe des urines pendant les 23 premiers jours.

Évolution :

4 jours après l'empoisonnement : œdème pulmonaire, hypertension artérielle à 25,5 de maxima, avec à la radiographie pulmonaire une accentuation de la trame vasculaire des deux poumons, hypertrophie cardiaque; en outre, réapparition de la somnolence. L'œdème pulmonaire est combattu par une saignée, l'oxygénation et la prescription d'ouabaïne. Le malade reçoit en plus, un antibiotique, un anabolisant et un tranquillisant.

5 jours après : la diurèse est très basse. L'urée sanguine augmente ainsi que la kaliémie de façon alarmante (urée à 2,20g, K à 7,5 mEq). L' EEG montre un ralentissement du rythme cérébral de base avec bas voltage. Une *dialyse péritonéale* est pratiquée. L'urée sanguine passe de 2,28 à 1,04 g/l et la kaliémie de 6,9 à 4,6 mEq/l. Le malade réagit favorablement, sort de son apathie, l'OAP s'améliore.

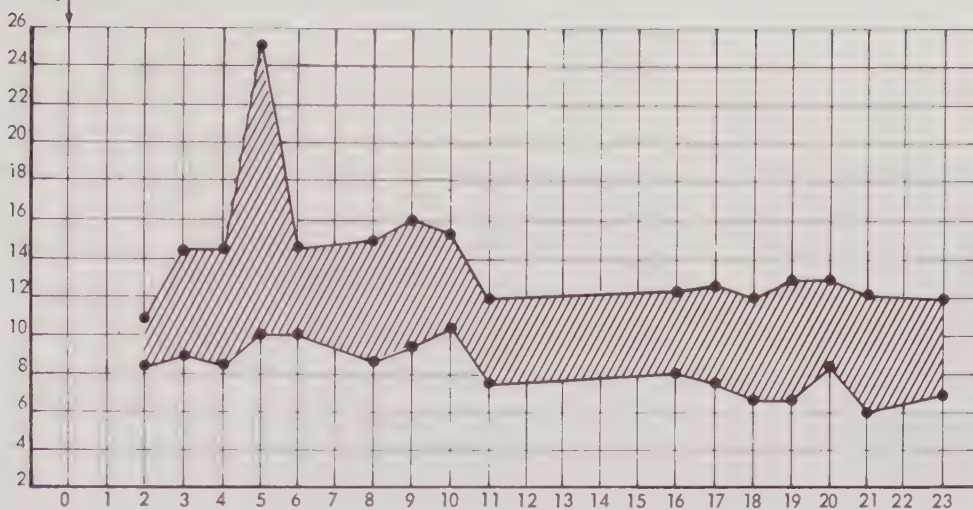
6 jours après : on note une nouvelle détérioration de l'état général avec remontée des taux d'urée et de potassium. L'OAP réapparaît. On perçoit pour la première fois l'existence d'un souffle systolique maximum à la pointe. A l'ECG, les signes d'hyperkaliémie sont très nets.

9 jours après : la diurèse reprend lentement permettant une amélioration de l'œdème pulmonaire mais l'urée reste élevée. Des frottements péricardiques apparaissent.

11 jours après : on note une glycosurie malgré un taux de glycémie normal. Une *deuxième dialyse* est alors pratiquée, car l'urée est à 2,44 g/l et les frottements péricardiques sont devenus plus importants.

TA Intoxication par le Phostoxin

cmHg

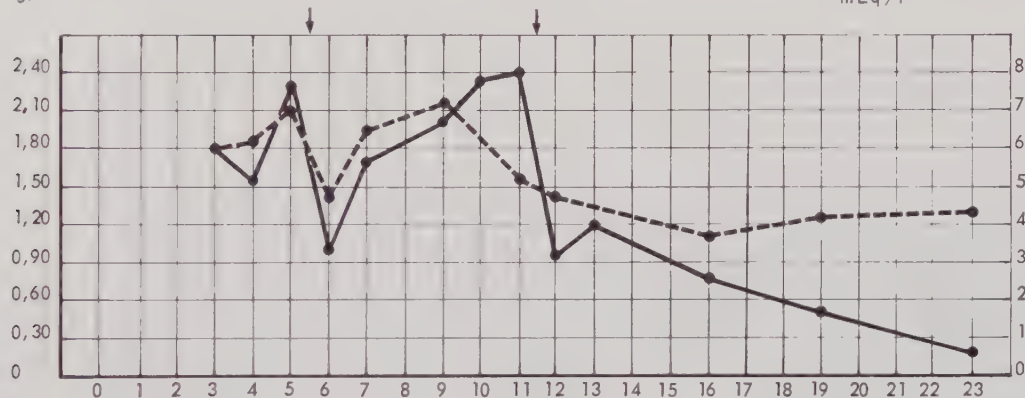


Urée
g/l

1ère dialyse

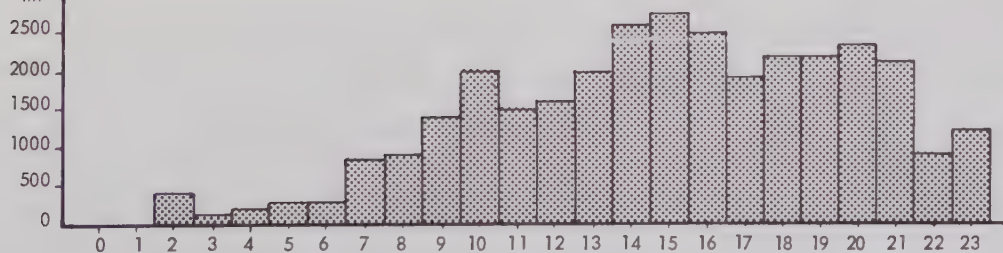
2ème dialyse

Potassium
mEq/l



Urines

ml



Pendant cette dialyse qui fait chuter un peu trop vite le taux d'urée, le malade est pris d'une agitation psychro-motrice avec périodes d'inconscience de 30 à 60 secondes et d'hallucinations visuelles. L'ECG montre une tachyarythmie, la vitesse de la dialyse est ralentie. Les symptômes neuro-psychiques régressent très vite.

Après la dialyse, les frottements péricardiques et l'OAP ont regressé, l'odeur alliagée du malade a enfin disparu, la bilirubine sanguine est normale. Les anomalies de l'ECG subsisteront néanmoins jusqu'au 16ème jour.

12 jours après : l'amélioration clinique est très nette. L'EEG se normalise avec retour progressif au rythme et au voltage de base avec toutefois quelques modifications diffuses et signes de convulsions épileptiformes non objectivées. A l'examen biologique : anémie à 2800 000 avec HB 62%, leucocytose à 14 250, pas d'albumine dans les urines, élimination urinaire de l'urée : 4g. Du 13ème au 75ème jour : cliniquement et radiologiquement, les poumons sont normaux. Le cœur est de volume normal. Les frottements péricardiques ont disparu. Le foie retrouve en 30 jours son volume normal. La laparoscopie le montre lisse, gris rouge, à bord inférieur nettement délimité. La vésicule biliaire est normale. A l'histologie, persiste une légère dégénérescence vacuolaire des hépatocytes objectivée par la seule persistance d'un retard à l'élimination de la BSP.

La ponction biopsie rénale montre à l'histologie des signes d'hydronéphrose.

Il n'existe aucune certitude de modifications pathologiques des glomérules. L'étude des clearances aux 28ème et 55ème jour montre une diminution nette de la fonction épuratrice.

L'EEG est pratiquement normal.

Au 75ème jour, le malade étant pratiquement guéri, il est transporté dans un centre spécialisé en neuropsychiatrie étant données ses idées permanentes de suicide.

Au total :

Il faut noter que le Phostoxin ayant été absorbé en dissolution dans l'eau, le dégagement de PH₃ qui en résulta, entraîna sans aucun doute possible, un empoisonnement mixte (respiratoire et digestif). L'intoxication aiguë fut cependant essentiellement respiratoire puisque l'absorption ne se fit pas à jeun et qu'une grande partie de ce qu'il avait bu fut vomie.

On peut dégager de l'étude de cette observation :

- la phase initiale de 8 heures avec collapsus grave.
- quelques troubles pulmonaires, cardiaques, hépatiques et nerveux mais surtout, dès le 4ème jour l'urémie au premier plan du tableau (due à une néphrose aiguë).
- cette élévation de l'urée sanguine accompagnée de glycosurie et compliquée d'un œdème pulmonaire, de lésions cardiaques avec péricardite.
- la nécessité par trois fois de l'utilisation du rein artificiel à cause de l'état très préoccupant du malade les 5ème et 11ème jours, apportant un changement radical dans le cours de la maladie.
- la disparition de l'urémie après 3 semaines et la normalisation de tous les examens avec cependant au moment de la sortie le 75ème jour, la persistance de quelques extrasystoles cardiaques, d'une hyposthénie et sans doute aussi de légères lésions hépatiques.

ETUDE D'ENSEMBLE

En partant de ces données cliniques, nous pouvons essayer de nous faire une idée générale des circonstances de ces intoxications, de leurs symptômes et de leur évolution. Enfin, nous essaierons d'envisager quelle peut être l'attitude thérapeutique en face de tels cas.

6-1 - CIRCONSTANCES D'INTOXICATION

PH₃ se forme dans l'industrie, dans diverses circonstances, pouvant par là même entraîner des cas d'intoxication.

Chaque fois que dans l'industrie un composé minéral "technique", c'est-à-dire non purifié, est préparé en milieu réducteur, alcalin et à haute température, les impuretés courantes de ces générateurs : soufrées, arséniées, antimoniées et phosphorées, sont transformées en sulfures, arséniures, antimoniures et phosphures. Si ultérieurement, soit à la suite de son emploi normal, soit accidentellement, ce corps est mis en contact avec de l'eau ou des acides, les dérivés précédents sont hydrogénés avec libération d'H₂S, d'AsH₃, de SbH₃, de PH₃. Or les Phosphates étant les impuretés principales, c'est PH₃ qui domine.

L'Hydrogène Phosphoré se trouve en proportion notable dans l'Acétylène, il provient de la décomposition sous l'action de l'eau du Carbure de Calcium "technique". L'Acétylène brut peut contenir ainsi 75 à 95 ppm de PH₃ et même parfois plus.

Il a existé de nombreux cas d'intoxication provoqués par des fuites d'Acétylène dans des locaux habités, en particulier au JAPON où l'usage de l'acétylène comme moyen d'éclairage était très répandu.

Actuellement, les cas cliniques sont surtout observés dans l'industrie et chez les petits artisans, où l'Acétylène est employé pour la soudure au chalumeau oxy-acétylénique.

Pour l'Acétylène, le Bureau International du Travail exige une concentration maximale de PH₃ de : 0,05%. Il faut noter en outre, que ces intoxications sont dues non seulement à PH₃, mais encore à AsH₃, présent également à titre d'impureté dans le Carbure de Calcium technique.

En sidérurgie, PH₃ peut provenir de la manipulation des Ferro-siliciums et Ferro-manganèses. Les Ferro-siliciums, plus souvent en cause, sont obtenus par fusion au four électrique d'un mélange de Silice naturelle (sable et quartz), de charbon et d'oxyde de fer. Ils renferment diverses impuretés notamment des Phosphures, Arséniures, Carbures et Sulfures de Ca ou d'Al. L'influence de l'humidité sur ces composés entraîne le dégagement d'Acétylène, d'Hydrogène, ainsi que la production d'H₂S, d'AsH₃ et de PH₃.

Les cas d'intoxication sont observés durant le transport maritime dans les cales humides ainsi que dans les entrepôts habituels des ferro-siliciums.

On cite également deux cas d'intoxication professionnelle en Tchécoslovaquie, en Octobre 1958, dans une fabrique d'électrodes. Le dégagement de PH_3 et de AsH_3 à partir des Ferro-siliciums avait été provoqué par la présence d'eau, sous l'effet des hautes températures. Les concentrations dans l'air par rapport aux CMA, étaient multipliées par 2 pour l' AsH_3 et par 20 pour le PH_3 .

PH_3 peut également être cause d'intoxication dans les laboratoires de chimie lors de la manipulation du Phosphore rouge et des sesqui-sulfures en particulier.

Mais les cas actuellement intéressants sont ceux qui surviennent en Agriculture, en particulier dans les entrepôts où sont stockés des céréales.

En effet, le Phosphore, sous forme de pâte phosphorée principalement, est de moins en moins utilisé. On lui préfère actuellement les Phosphures métalliques plus toxiques. Ils peuvent être utilisés sous forme d'appâts empoisonnés contre les rongeurs, notamment contre les mulots et les campagnols. L'intoxication se fait dans ce cas par voie digestive, par libération de PH_3 , non sans risque pour les animaux domestiques, les enfants, et les personnes non averties. Ce fait en limite l'emploi qui est ainsi réservé à des cas bien précis, en des mains expérimentées.

Les spécialités utilisées à base de Phosphure de Zn (P_2Zn_3) sont les suivantes : MULOTEX, TINETOX, NEMALPHOZ, MULFOS, DOLTOX. Elles contiennent 2 à 5% de produit toxique.

On utilise également, surtout en ALLEMAGNE, le PHOSTOXIN qui est une spécialité (sous forme de comprimés à 3g) à base de Phosphure d'Al. En présence d'humidité, 30 grammes de PHOSTOXIN dégagent 10 grammes de PH_3 .

Le PHOSTOXIN sert à la destruction des rongeurs et des parasites des céréales et est tout particulièrement indispensable à l'extermination des parasites du blé.

Les doses de PH_3 nécessaires à la fumigation des céréales sont de 3 à 10 grammes par tonne. En pratique, cette opération ne présente aucun danger du fait que la technique en est rigoureusement codifiée : silos fermés, magasins spéciaux bien clos, aération, ventilation. Mais quelles que soient les précautions prises, des accidents sont toujours possibles.

Il faut citer également les cas d'intoxications accidentelles, à partir d'animaux intoxiqués par les phosphures, en particulier les volailles, ainsi que les intoxications criminelles et les suicides.

6-2 - SCHEMA TYPE DE L'INTOXICATION AIGÜE

Le début est toujours brutal, la période de latence très courte, de quelques minutes à quelques heures. Le tableau est dominé par un malaise général, avec asthénie intense et refroidissement. Les signes nerveux et digestifs sont les premiers à apparaître avec céphalées, vertiges, nausées, vomissements, oppressions thoracique et abdominale, diarrhée pouvant faire évoquer une intoxication alimentaire. A ce stade, le risque principal est le collapsus vasculaire dont la gravité est fonction du degré d'intoxication.

A un deuxième stade et surtout en cas d'intoxication par inhalation pure, les signes cardio-respiratoires sont caractérisés par une dyspnée et un oedème pulmonaire aigu ou sub-aigu. Le collapsus et l'OAP posent essentiellement un problème pronostique.

Au cours de l'évolution, si le malade a survécu, les signes hépatiques, sanguins, rénaux et cérébraux apparaissent. Ils sont dûs à l'action directe du toxique sur les tissus. L'insuffisance hépatique est caractérisée presque uniquement par un sub-ictère et une légère augmentation de la Bilirubine. Les anomalies sanguines se résument à une anémie légère, transitoire, sans *jamais d'hémolyse*. Les troubles cérébraux sont caractérisés essentiellement par des modifications diffuses de l'EEG, des troubles minimes du comportement. Les troubles rénaux consistent en une diminution de la diurèse, une augmentation de l'urée sanguine et de la kaliémie. Cet état urémique peut être responsable d'autres signes cliniques observés : troubles neuro-psychiques, péricardite. Il s'accompagne souvent d'une glycosurie sans hyperglycémie, car d'origine rénale. A court terme, le pronostic dépend en grande partie de cette atteinte rénale, d'où l'intérêt à ce stade des techniques d'épuration.

Les atteintes hépatiques et rénales, une fois la période critique passée, régressent progressivement. On n'a retrouvé aucune séquelle chez les intoxiqués qui ont été suivis ultérieurement.

6-3 - LES AUTRES INTOXICATIONS

L'intoxication sub-aiguë :

Le tableau clinique réalise un tableau mineur de l'intoxication aiguë. L'OAP et le collapsus ne se manifestent pas, les autres signes se retrouvent diversement associés. Le traitement est également symptomatique. Le pronostic est favorable.

L'intoxication chronique :

Comme nous en avons parlé abondamment dans l'étude expérimentale, au sens propre du terme, elle n'existe pas.

6-4 - ANATOMO-PATHOLOGIE

Comme nous le voyons dans le tableau suivant, PH₃ est très toxique à concentration très faible.

Pour l'homme :

2,8 mg/l d'air	: dose rapidement mortelle
0,60 à 0,80 mg/l d'air	: dose mortelle en 30 mn à 1 h
0,10 à 0,25 mg/l d'air	: dose supportée 30 mn à 1 h
0,01 mg/l d'air	: dose nocive après un séjour de plusieurs heures
0,002 à 0,004 mg/l d'air	: limite de perceptibilité.

Les observations anatomo-pathologiques ne permettent pas de retrouver de lésions spécifiques à l'intoxication par PH₃ ou les Phosphures métalliques.

On constate dans la plupart des cas ayant entraîné la mort :

- une hyperhémie de tous les viscères avec un aspect congestif particulièrement marqué au niveau des poumons, du cerveau et des méninges.
- une couleur rouge cerise du sang, rappelant l'aspect observé lors des intoxications par l'oxyde de carbone.
- une dégénérescence graisseuse du foie et des reins plus importante dans les formes sub-aiguës.
- dans le cas d'une intoxication par ingestion de phosphures, une odeur alliacée des viscères digestifs, presque toujours présente. Cette odeur peut se retrouver également dans les intoxications par l'hydrogène arsénié dont la symptomatologie dans les formes légères est assez semblable. La distinction entre les deux se fait surtout par le fait que dans les symptômes sanguins de l'intoxication par PH₃, on ne retrouve jamais l'hémolyse massive, symptôme majeur de l'intoxication par AsH₃.

Mais les recherches anatomo-pathologiques se sont trouvées dans nombre de cas entièrement négatives.

6-5 - THERAPEUTIQUE

L'évolution spontanée dans les cas d'intoxication aiguë est conditionnée au début par le collapsus et l'OAP.

En l'absence d'une connaissance parfaite du processus toxique, le traitement est encore actuellement purement symptomatique. C'est, à quelques nuances près, le traitement classique des intoxications par gaz suffocants.

En cas d'ingestion :

On peut provoquer des vomissements mécaniquement ou à l'aide d'Apomorphine (5 mg S/C). Le premier geste à pratiquer est comme nous l'avons vu, le lavage de l'estomac, soit par une solution de permanganate de Potassium (2/1000) et de sulfate de Magnésium (20 g/L), soit par une suspension aqueuse de charbon animal per os, à raison de 15 à 20 g/L. Ce lavage d'estomac doit être suivi de réaspiration du liquide gastrique.

En cas d'inhalation :

La victime doit être transportée à l'air libre, être débarrassée de ses vêtements imprégnés de vapeurs toxiques, puis elle doit être réchauffée et maintenue au repos complet au lit.

Dans tous les cas :

Si il y a menace d'OAP, une saignée abondante sous contrôle de la pression artérielle s'impose, ainsi que l'oxygénation au masque ou mieux sous tente à O₂, maintenue jusqu'à disparition complète de la cyanose des lèvres.

Il n'y a pas d'antidotes vraies mais le traitement classique comprend :

- 1)- l'injection IV lente de Gluconate de CA (1g soit 10 ml d'une solution à 10%),
- 2)- l'injection IV de Thionine (10 ml d'une solution à 10%),
- 3)- l'Hyposulfite de Na (20 ml d'une solution à 10% IV) est également souvent préconisée, ainsi que des tonicardiaques.

Selon l'évolution, on pourra être amené à prescrire :

- en cas d'agitation, des Barbituriques, des Benzodiazépines,
- en cas de dyspnée, des eupnéisants et surtout une assistance ventilatoire,
- des hépato-protecteurs, Méthionine, Choline,
- enfin, les insuffisances rénales avec urémie et hyper-kaliémie devront faire l'objet d'une épuration extra-rénale.

Bien que ce traitement soit purement symptomatique, sa mise en œuvre précoce présente une réelle efficacité dans les intoxications aiguës. L'utilité d'un service spécialisé est évident pour la poursuite du traitement.

PREVENTION

Cette étude permet de dégager des conclusions pratiques, en particulier sur le plan de la médecine préventive. Il est nécessaire d'insister sur l'intérêt des moyens de dépistage du PH_3 , des précautions à prendre pour les ouvriers et des premiers soins à pratiquer en cas d'intoxication.

7-1 - MOYENS DE DEPISTAGE

La recherche du PH_3 dans l'air est à effectuer sur place, à cause de sa décomposition spontanée très rapide à l'air humide.

Les tests qualitatifs sont nombreux :

- des bandes de papier imprégnées de nitrate d'argent (Ag NO_3) légèrement humide, noircissent sous l'influence de PH_3 .
- des bandes de papier imprégnées d'une solution aqueuse saturée de bichlorure de mercure (Hg Cl_2) virent au jaune sous l'influence de PH_3 .

Ces deux réactions ne sont pas spécifiques et peuvent donner des résultats identiques avec l'hydrogène sulfuré et l'hydrogène arsénié. Pour ce dernier, une propriété permet de l'éliminer : la coloration jaune vire au rouge brun après trempage dans une solution aqueuse à 10% d'iodure de potassium (KI).

- un test plus spécifique est en général utilisé : un papier imprégné du réactif de Wilmet (acide sélénieux à 80%), sous l'action de PH_3 , vire au rouge brun par précipitation du Sélénium. L'apparition du précipité peut être obtenue par barbotage de l'air dans la solution. Cette réaction est négative avec l'hydrogène arsénié.

Les tests quantitatifs :

- après exposition d'un papier au bichlorure de mercure dans un volume d'air contenant du PH_3 , il est possible de comparer la couleur obtenue avec des échantillons standard préparés dans les mêmes conditions. Cette méthode ne permet que des résultats approchés.
- la méthode la plus utilisée est celle qui consiste à faire barboter un volume d'air mesuré dans le réactif de WILMET et de doser le précipité de sélénium obtenu.
- on peut également réaliser le dosage de PH_3 par barbotage d'un échantillon d'air dans de l'eau de Brome par la Méthode au bleu de Molybdène.
- on peut aussi utiliser la Méthode par réduction du réactif iodo-ioduré (solution d'iode au 50ème additionnée de 5% d'iodure).

Recherche dans les milieux biologiques :

PH_3 se met en évidence dans le contenu gastrique. La pulpe de l'appareil digestif est déposée dans un flacon contenant de l'acide sulfurique dilué. On place dans l'atmosphère du flacon un papier imprégné de bichlorure de mercure.

En présence de PH_3 le papier vire au jaune. Mais du fait du phénomène de putréfaction le dégagement d' H_2S peut donner semblable réaction.

L'adjonction d'un papier imprégné d'acétate de Plomb permet de différencier les 2 gaz, car seul le papier à l'acétate de Plomb vire au noir avec H_2S .

7-2 - PRECAUTIONS DANS LA MANIPULATION DES PHOSPHURES ET DE PH₃

La prévention des accidents par PH₃, est celle préconisée lors de l'emploi de tous les fumigants, mais il faut insister sur certains points et en particulier sur le fait que l'inhalation de PH₃, même à très faibles doses, doit être évitée à tout prix.

La prévention consiste en l'éducation des personnes amenées à utiliser ces produits et en un certain nombre de règles à observer.

Tout d'abord les Phosphures, lors de leur transport ou de leur stockage, doivent être rigoureusement protégés de l'humidité et déposés dans un local ventilé.

Pour la manipulation des Phosphures, les ouvriers doivent porter des masques à charbon actif, des lunettes isolantes et des gants de caoutchouc.

En Agriculture, les Phosphures utilisés comme appâts doivent être enfouis dans les galeries des rongeurs, en plein champs, hors de portée des animaux domestiques et des enfants en particulier. La préparation des pâtes et poudres pour ces appâts doit être effectuée par des pharmaciens.

La fumigation des céréales, à la dose habituelle de 10 à 30 g de Phostoxin par tonne de grain, laisse après 8 jours dans le substrat : 0,1 à 0,6 ppm de phosphure d'aluminium, qui continue à dégager des traces de PH₃. Ces résidus toxiques sont détruits, soit par une forte aération avec ventilation, soit par les processus de cuisson ou de panification.

Le déchargement des silos ne peut se faire qu'après une sérieuse aération, sous courant d'air pendant au moins 2 heures. Dans les locaux, l'installation de filtres à air (à sable et au permanganate de potassium) est conseillée. Les locaux adjacents doivent être évacués et aérés durant la fumigation. Ils ne peuvent être réintégrés que 24 heures après l'aération des chambres traitées. Pour le consommateur, après aération suffisante, il n'existe aucun risque.

La concentration maximale admissible (CMA) est de 0,05 ppm, soit 0,07 mg/m³ d'air.

Dans l'acétylène (comme nous l'avons déjà vu), Le Bureau International de Travail exige un CMA de PH₃ de 0,05‰.

7-3 - LES PREMIERS SOINS A PRATIQUER

- Transporter la victime à l'air libre.
- La débarrasser de ses vêtements imprégnés de vapeurs toxiques.
- La réchauffer, maintenue allongée, au repos complet.
- En cas d'ingestion : lavage d'estomac.
- En cas de menace d'OAP : saignée.
- En cas de collapsus : mise en déclive, tonicardiaques.

Dans tous les cas, diriger rapidement l'intoxiqué vers un centre spécialisé.

7-4 - LEGISLATION

Comme pour les autres dérivés du Phosphore (chlorures de Phosphore, anhydride phosphorique), la déclaration des intoxications professionnelles causées par les phosphures et l'hydrogène phosphoré est obligatoire (Tableau V).

Les accidents toxiques aigus sont considérés comme accidents du travail.

CONCLUSION

PH₃ est un gaz obtenu facilement par action de l'eau sur les Phosphures.

Il est très toxique pour les animaux à sang chaud. Son action cumulative n'est possible que si les temps d'exposition au toxique sont suffisamment rapprochés pour empêcher une régénération tissulaire pendant les phases de repos. Il n'y a donc pas à proprement parler d'effet cumulatif de quantité de produit toxique.

Pour les animaux étudiés, il n'a pas été retrouvé d'intoxication chronique au-dessous d'une concentration de PH₃ dans l'air de 5 ppm quelle que soit la durée d'exposition.

Les examens biologiques n'ont jamais montré d'autre trouble hématologique que la possibilité d'une légère anémie sans jamais d'hémolyse.

Les lésions anatomo-pathologiques sont dues à l'hypoxémie et siègent principalement sur les organes dont le besoin en O₂ est le plus important : cerveau, reins, foie, cœur, poumons.

Les intoxications humaines étudiées ont montré dans le cas des intoxications sub-aiguës des troubles digestifs, pulmonaires et hépatiques réversibles après quelques jours.

Dans les cas d'intoxication aiguë, la mort peut survenir précocément au cours d'un OAP ou d'un collapsus, dans un nombre de cas non négligeable. Secondairement, outre les autres troubles, une atteinte rénale grave, mais semble-t-il réversible, peut poser un problème thérapeutique difficile.

Les possibilités thérapeutiques, en l'absence d'une connaissance parfaite du mécanisme d'action du PH₃ se résument aux traitements symptomatiques du collapsus de l'OAP, des troubles du comportement, de l'insuffisance hépatique et rénale, en rappelant l'intérêt des techniques d'épurations extra-rénales dans les cas critiques.

La prévention des accidents par PH₃ est du domaine de la Médecine du Travail. C'est celle de l'emploi des Fumigants.

La déclaration des intoxications est obligatoire et se réfère au tableau V des maladies professionnelles.

En dehors des cas de suicide, les cas d'intoxication par PH₃ devraient être évités par un meilleur respect des normes de protection. Mais malgré les précautions, des accidents sont toujours possibles.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

- La Médecine Agricole - J. VACHER P.U.F.
- Précis de Médecine du Travail - C. SIMONIN - Maloine 2ème éd. Paris 1956.
- Poumon toxique en Agriculture - P. GIRAUD, J. VACHER, LEHBAR - Journées de Pneumologie Oct. 1970.
- Les Intoxications en milieu rural - Institut National de Médecine Agricole.
- Dictionnaire des Intoxications - FOURNIER, GERVAIS - éd. Heures de France.
- Clinical Toxicology of Commercial Products - GLEASON, GOSSELIN, HODGE - éd. Williams and Wilkms 3ème éd.
- Risque toxique en Agriculture - P.A. GIRAUD.
Agriculteur du Loir et Cher - L'Union Agricole 1970.
- The Merck Index of Chemicals and Drugs - 7ème éd. 1960.
Dangerous Properties of Industrial Materials - IRWING SAX - Reinhold Publishing Corporation.
- Précis de Toxicologie Clinique - EVREUX, MORIN, ROCHE, VINCENT - éd. Masson.
- Handbook of Toxicology - Acute Toxicities - Vol I éd. Spector.
- Précis de Toxicologie - KOHL ABREST - éd. Doin & Cie - 2ème éd. Paris 1948.
- Comment traiter les intoxications aiguës - GAULTIER - éd. Flammarion.
- Traitement d'urgence des Intoxications - FABRE, TRUHAUT, REGNIER - éd. Doin.
- Encyclopédie Médico Chirurgicale - Tome : Intoxications et Agents Physiques.
- Intoxications et Maladies Professionnelles - L. DEROBERT, A. HADENGUE & COLL - éd. médicales Flammarion 1954.
- Répertoire Toxicologique des Pesticides - S. DORMAL & G. THOMAS.
- Klinik und Therapie des Vergiftungen - S. MOESCHLIN - éd. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1955.
- Fichier du Centre Belge Anti-Poison - Nov. 1967.
- Cours de Toxicologie de Bordeaux - Généralités et Toxiques Métalloïdes T1 1962.
- Normes pour les Pesticides - O.M.S. Genève 1962.
- Médecine Légale - PIEDELIEVRE, FOURNIER - éd. Baillière & Fils 1963.
- Précis de Toxicologie - FABRE & TRUHAUT - T 2 éd. Sedes Paris.
- Archiv für Toxicologie - KLIMMER n° 24 1969.
- Archiv für Toxicologie - K. ZIPF, T. ARNDT, R. HEINTZ n° 22 1967.
- Medycyna Pracy J. MODRZEJEWSKI, Z. MYSLAK n° 18 1967.

